

PHENYL-SUBSTITUTED HYDROXYCYCLOPENTENONE ANALOGUE

Patent number: JP11043460
Publication date: 1999-02-16
Inventor: TANAMI TOORU; SHIMAZAKI YOICHI; ONO NAOYA
Applicant: TAISHO PHARMA CO LTD
Classification:
- international: **A61K31/12; A61K31/215; C07C49/753; C07C59/82; C07C59/90; C07C69/738; C07C323/22; C07C323/52; A61K31/12; A61K31/21; C07C49/00; C07C59/00; C07C69/00; C07C323/00; (IPC1-7): C07C49/753; A61K31/12; A61K31/215; C07C59/82; C07C59/90; C07C69/738; C07C323/22; C07C323/52**
- european:
Application number: JP19970201841 19970728
Priority number(s): JP19970201841 19970728

Report a data error here

Abstract of JP11043460

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject new compound having osteogenesis promoting activity. **SOLUTION:** This new compound is shown by formula I [R<1> is a halogen, etc.; R<2> is a group of the formula (CH₂)_q Y<2> r R<5> (Y<2> is O, etc.; R<5> is H, etc.; (r) is 0 or 1; (q) is 0-5); X is H, etc.], e.g. (4R*,5R*)-4-hydroxy-4-(4-methoxy-1-butyl)-5-[2-(3-methoxycarbonyl-1-propyl)phenyl]-2-cyclopenten-1-one. The compound of formula I is obtained by the following process: furan is lithiated and then reacted with a compound of formula II (R<6> is a halogen) to form a compound, which is then rearranged, followed by protecting the hydroxyl compound of form a compound of formula III (R<7> is an OH-protecting group), and an organic borane compound corresponding to R<1> is reacted with the compound of formula III in the presence of a base and a Pd catalyst to form a compound, which is then reacted with an organolithium reagent followed by purification to form a compound of formula IV (X<2> is H, etc.), whose hydroxyl group is then deprotected and oxidized.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-43460

(43) 公開日 平成11年(1999) 2月16日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I
C 0 7 C 49/753		C 0 7 C 49/753 A
A 6 1 K 31/12		A 6 1 K 31/12
31/215	A B J	31/215 A B J
C 0 7 C 59/82		C 0 7 C 59/82
59/90		59/90

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平9-201841	(71) 出願人	000002819 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田 3 丁目 24 番 1 号
(22) 出願日	平成 9 年 (1997) 7 月 28 日	(72) 発明者	田名見 亨 東京都豊島区高田 3 丁目 24 番 1 号 大正製 薬株式会社内
		(72) 発明者	島崎 洋一 東京都豊島区高田 3 丁目 24 番 1 号 大正製 薬株式会社内
		(72) 発明者	小野 直哉 東京都豊島区高田 3 丁目 24 番 1 号 大正製 薬株式会社内
		(74) 代理人	弁理士 北川 富造

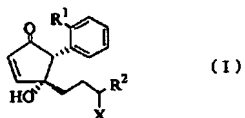
(54) 【発明の名称】 フェニル置換ヒドロキシシクロペンテノン類縁体

(57) 【要約】

【課題】 本発明の目的は、骨形成促進活性を有する新規化合物を提供することにある。

【解決手段】 式

【化 1】



(式中、Y²は酸素原子または硫黄原子を示し、R⁵は水素原子、炭素数 1～5 のアルキル基、炭素数 2～6 のアルケニル基、炭素数 2～6 のアルキニル基、炭素数 3～7 のシクロアルキル基またはアリール基を示し、r は 0 または 1 を示し、q は 0～5 の整数を示す。) で表される基を示し、X は水素原子または水酸基を示す。] で表されるフェニル置換ヒドロキシシクロペンテノン類縁体またはその製薬学的に許容される塩。

[式中、R¹はハロゲン原子または式- (CH₂)_mY¹_n(CH₂)_pR³{式中、Y¹は酸素原子または硫黄原子を示し、R³は水素原子または式-CO₂R⁴

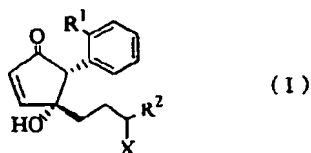
(式中、R⁴は水素原子、炭素数 1～5 のアルキル基または炭素数 2～6 のアルケニル基を示す。) で表される基を示し、n は 0 または 1 を示し、m、p はそれぞれ 0～5 の整数を示す。} で表される基を示し、R²は式

- (CH₂)_qY²_rR⁵

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(1)

【化1】



〔式中、R¹はハロゲン原子または式

$-(CH_2)_m Y^1_n (CH_2)_p R^3$

〔式中、Y¹は酸素原子または硫黄原子を示し、R³は水素原子または式

$-CO_2 R^4$

〔式中、R⁴は水素原子、炭素数1～5のアルキル基または炭素数2～6のアルケニル基を示す。〕で表される基を示し、nは0または1を示し、m、pはそれぞれ0～5の整数を示す。〕で表される基を示し、R²は式

$-(CH_2)_q Y^2_r R^5$

〔式中、Y²は酸素原子または硫黄原子を示し、R⁵は水素原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、炭素数3～7のシクロアルキル基またはアリール基を示し、rは0または1を示し、qは0～5の整数を示す。〕で表される基を示す。Xは水素原子または水酸基を示す。〕で表されるフェニル置換ヒドロキシシクロペンテン類縁体またはその製薬学的に許容される塩。

【請求項2】 R¹が式

$-(CH_2)_m Y^1_n (CH_2)_p R^3$

〔式中、R³は水素原子または式

$-CO_2 R^4$

〔式中、R⁴は水素原子または炭素数1～5のアルキル基である。〕で示される基であり、pは0または1である。〕で示される基であり、R⁵が水素原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、炭素数5～7のシクロアルキル基またはアリール基である請求項1に記載のフェニル置換ヒドロキシシクロペンテン類縁体またはその製薬学的に許容される塩。

【請求項3】 R³が水素原子、カルボキシル基、メトキシカルボニル基またはエトキシカルボニル基であり、R⁵が水素原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数5～7のシクロアルキル基またはフェニル基である請求項2に記載のフェニル置換ヒドロキシシクロペンテン類縁体またはその製薬学的に許容される塩。

【請求項4】 Y¹が酸素原子であり、Y²が酸素原子である請求項1～3のいずれかに記載のフェニル置換ヒドロキシシクロペンテン類縁体またはその製薬学的に許容される塩。

【請求項5】 Xが水素原子である請求項1～4のいずれ

かに記載のフェニル置換ヒドロキシシクロペンテン類縁体またはその製薬学的に許容される塩。

【請求項6】 請求項1～5のいずれかに記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩を含有することを特徴とする医薬組成物。

【請求項7】 骨形成促進剤である請求項6に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は骨粗鬆症、骨形成不全症、骨損傷、歯槽骨異常等の骨疾患の予防剤または治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 骨疾患には骨粗鬆症、骨形成不全症、骨損傷、歯槽骨異常等が挙げられる。外見的には変化が起きてないようにみえる骨は、骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収が均等に保たれながら代謝を繰り返しており、そのバランスが加齢や薬物等によって崩壊することにより骨疾患が誘発される。例えば、骨粗鬆症は骨吸収が骨形成を上回ることによる骨減少症である。骨形成不全症や骨損傷は関節炎に伴う場合、或いは遺伝、事故、薬物等による骨形成不全である。歯槽骨異常は歯周病による炎症性の歯槽骨減少である。

【0003】 従来、骨粗鬆症の治療剤は骨吸収抑制を主作用とするものが中心であり、例えばエストロゲン、活性型ビタミンD₃、カルシトニン、ジホスホン酸等を挙げることができる。しかし、これらの薬剤は、薬効と副作用の分離が十分でない、或いは投与形態が不便である等の問題がある。また、骨粗鬆症の本質からすると治療剤としては骨形成促進を主作用とするものが重要と考えられるが、現在骨形成促進を主作用とする治療剤は実用化に至っていない。一方、その他の骨疾患である骨形成不全症、骨損傷、歯槽骨異常等に対する治療剤については見出されていない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は、骨形成促進作用を有する新規化合物を提供することにある。

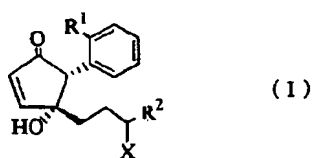
【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは鋭意研究を進めた結果、ある種のフェニル置換ヒドロキシシクロペンテン類縁体およびその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬組成物が上記目的を達成できることを見出し、本発明を完成した。

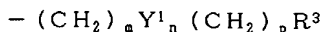
【0006】 すなわち、本発明は、式(1)

【0007】

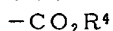
【化2】



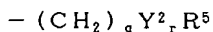
【0008】〔式中、 R^1 はハロゲン原子または式



〔式中、 Y^1 は酸素原子または硫黄原子を示し、 R^3 は水素原子または式



〔式中、 R^4 は水素原子、炭素数1～5のアルキル基または炭素数2～6のアルケニル基を示す。〕で表される基を示し、 n は0または1を示し、 m 、 p はそれぞれ0～5の整数を示す。〕で表される基を示し、 R^2 は式



〔式中、 Y^2 は酸素原子または硫黄原子を示し、 R^5 は水素原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、炭素数3～7のシクロアルキル基またはアリール基を示し、 r は0または1を示し、 q は0～5の整数を示す。〕で表される基を示し、 X は水素原子または水酸基を示す。〕で表されるフェニル置換ヒドロキシシクロペンテン類縁体またはその製薬学的に許容される塩である。

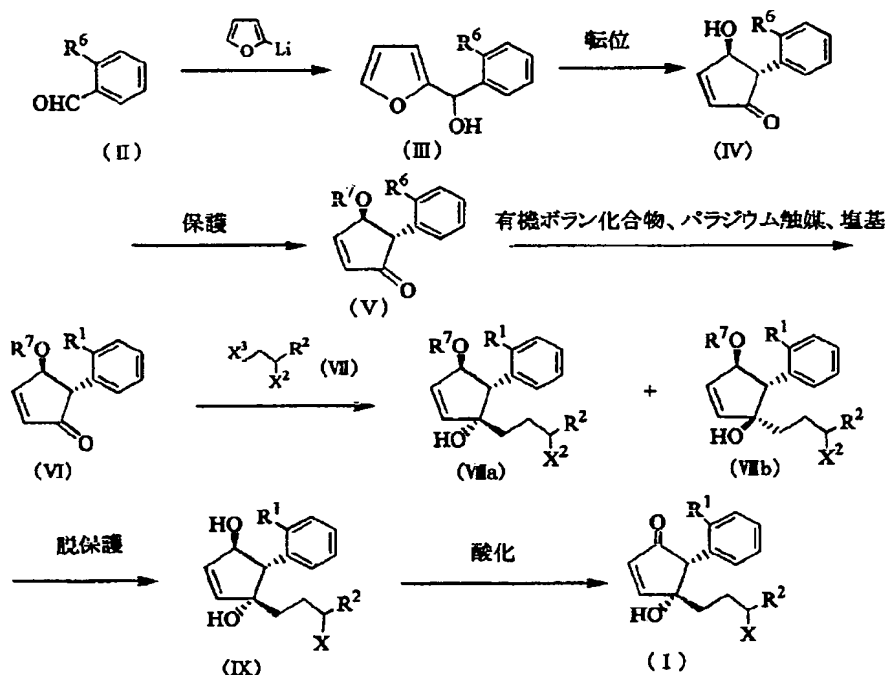
【0009】また、本発明は一般式 (I) に示される化

合物もしくはその製薬学的に許容される塩を含有することを特徴とする医薬組成物または骨形成促進剤である。

【0010】本発明におけるハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子であり、炭素数1～5のアルキル基とは、直鎖状または分枝鎖状のものをいい、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、ペンチル基等であり、炭素数2～6のアルケニル基とは、直鎖状または分枝鎖状のものをいい、例えばビニル基、アリル基、2-ブテニル基、3-メチル-2-ブテニル基等である。本発明における炭素数2～6のアルキニル基とは、直鎖状または分枝鎖状のものをいい、例えばエチニル基、プロピニル基、2-プロピニル基、ブチニル基、2-ブチニル基、2-ペンチニル基等である。本発明における炭素数3～7のシクロアルキル基とは、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等である。本発明におけるアリール基とは、フェニル基または置換されたフェニル基であり、ここで示す置換基とは炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基等である。具体例としては、例えばフェニル基、トリル基、メトキシフェニル基等である。

【0011】式 (I) の化合物は、例えば以下の反応式に要約する方法により製造できる。

【0012】



【0013】〔反応式中、 R^6 はハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルフォキシ基を示し、 R^7 は水酸基の保護基を示し、 X^2 は水素原子または式



で表される基を示し、 X^3 は水素原子、ハロゲン原子またはトリ- n -ブチルスズを示し、 R^1 、 R^2 および X は

前記と同意義である。)

上記反応式を説明すると、

(1) まず、THF中、フランをn-ブチルリチウムにてリチオ化した後、必要に応じてジエチルアルミニウムクロリドを反応させ、次いで式(II)で表される化合物を反応させて式(III)の化合物を得る。反応温度は-50℃～室温、好ましくは-20～0℃である。

【0014】(2) 式(III)の化合物は酸触媒存在下加熱することで転位が起こり、式(IV)の化合物となり、水酸基を保護して式(V)の化合物に導く。

【0015】転位反応は、無溶媒または適当な溶媒中で行うことができる。溶媒としては、水、あるいはエーテル系(ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなど)、ケトン系(アセトン、メチルイソブチルケトンなど)、エステル系(酢酸エチルなど)、脂肪族炭化水素系(ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサンなど)または芳香族炭化水素系(ベンゼン、トルエン、ジクロロベンゼンなど)の有機溶媒を単独または混合して用いることができる。好ましくは水とテトラヒドロフランの混合溶媒である。

【0016】酸触媒としては、無機酸(塩酸、硫酸など)あるいは有機酸(酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸など)を式(II)で表される化合物に対し0.001～100当量、好ましくは0.01～1当量用いる。反応温度は、0℃～溶媒の還流温度、好ましくは50～100℃である。

【0017】水酸基の保護基(上記式中R⁷で示す)としては、例えば置換シリル基(トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基、フェニルジメチルシリル基など)、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基、アルコキシアルキル基(メトキシメチル基、エトキシエチル基など)、ベンジルオキシメチル基、ベンジル基、トリチル基、アシル基(ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基など)が挙げられる。

【0018】(3) 式中、R¹に対応する有機ボラン化合物、塩基およびパラジウム触媒の存在下、式(V)で表される化合物を反応させ式(VI)で表される化合物を得る。

【0019】R¹に対応する有機ボラン化合物は、例えばジシクロヘキシルボラン、ジシアミルボラン、カテコールボラン、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン、テキシルボラン等とR¹に対応するアルケンとのヒドロホウ素化反応で得られ、式(V)で表される化合物に対し1～10当量、好ましくは1～2当量用いる。

【0020】塩基としては、例えばナトリウムエトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸三カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸タリウムなどが挙げられ、式(V)で表される化合物に対し1～10当量、好ましくは1～2当量用

いる。

【0021】パラジウム触媒としては、例えば[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセン]パラジウムジクロリド・塩化メチレン錯体、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)クロロホルム、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(アセチルアセトナート)パラジウム(I)、ジクロロビス(ベンゾニトリル)パラジウム(I)などが挙げられ、式(V)で表される化合物に対し0.001～0.9当量、好ましくは0.01～0.5当量を用いる。

【0022】反応溶媒としては、必要に応じて不活性有機溶媒(例えばテトラヒドロフラン、ジオキサンなど)を用いる。

【0023】反応温度は室温～溶媒還流温度、好ましくは50～100℃である。

【0024】(4) 式(VI)の化合物をエーテル中、tert-ブチルリチウムあるいはn-ブチルリチウムと式(VII)の化合物とから調製した有機リチウム試薬と反応させ、カラムクロマトグラフィーにて精製し、式(VI Ia)および(VI Ib)の化合物を得る。

【0025】(5) 式(VIIa)の化合物の水酸基の保護基を通常の方法を用いて脱保護を行い式(IX)の化合物を得る。

【0026】(6) 式(IX)の化合物を塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼンなどの不活性溶媒中、二酸化マンガ、ビリジニウムクロクロメート、ビリジニウムジクロメートなどの酸化剤と反応させ式(I)の化合物を得る。

【0027】上記各工程の生成物は、必要に応じて、それ自体既知の方法により、例えば、シリカゲルカラムクロマトグラフィーなどの方法により反応混合物から分離、精製することができる。

【0028】本発明の化合物は、全身的または局所的に経口または非経口的に慣用の投与剤型で投与することができる。これらは、例えば、通常の方法により製造することができる錠剤、粉剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、液剤、乳剤、懸濁剤等の形で経口投与することができる。更に、その溶液、乳剤、懸濁剤等を注射等により投与することができる。また、コラーゲン・ゲル、コラーゲン膜、ガラス繊維膜、ハイドロキシアパタイト等の各種担体との混合体で局所に適応することができる。

【0029】投与量は年齢、体重、投与形態等により異なるが、通常成人に対し0.0001～10g/日であり、これを1日1回または数回に分けて投与する。

【0030】

【発明の効果】本発明は優れた骨形成促進作用を示し、骨粗鬆症、骨形成不全症、骨損傷、歯槽骨異常等の骨疾患の予防薬または治療薬として有用である。

【0031】以下、本発明の効果を試験例により具体的に説明する。

【0032】試験例

ヒト培養骨芽細胞は、腰原らの方法(in vitro cell. develop. biol., 第25巻, 37-43頁, 1989年)によって得られたヒト長管骨骨膜片から樹立した。

【0033】方法

骨芽細胞を22PDL(Population doubling levels)となるように96穴のプレートに播種し、増殖がコンフルエントになった時、2mM- α -グリセロリン酸塩存在下で、フェニル置換ヒドロキシシクロペンテン誘導体を加え、1日おきに培養液を変えて24日間培養した。この細胞層を、Hank's (0.1ml) 溶液 (pH 7.4) で洗浄した後、アルカリフォスファターゼ (ALP) の合成基質である

-ニトロフェニルリン酸を溶解したHank's (0.1ml) 溶液を加えた。5分間室温で放置し、その反応液を採取し、ALP活性を測定した。カルシウム量は細胞層を再び、Hank's 溶液

で洗浄し、冷5%過塩素酸 (0.05ml) を加え、4℃で15分間振とうしてカルシウムを抽出し、発色法で定量した。

【0034】ALP活性の測定

MarioとCarliの方法 (Nature, 第196巻, 600-601頁, 1962年) を用いて行った。採取した反応液の410nmの吸光度を測定した。

【0035】カルシウムの測定

オルトクレゾールフタレインコンプレキソン (OCPC法) (Anal. Biochem. 第18巻, 520-531頁, 1967年) に基づいたキット (カルシウムCテストワーク) を用いて行った。抽出液5 μ lと緩衝液250 μ lを混合した後、発色液 (OCPC 0.4mg/ml, 8-キノリノール含有) 25 μ lを加えてよく混和した後、570nmの吸光度を測定した。

【0036】この結果を表1に示す。

【0037】

【表1】

5 \times 10 ⁻⁶ M (加えた化合物の濃度)	Ca (コントロール に対する %)	ALP (コントロール に対する %)
化合物 1	1758	271
化合物 2	232	122

【0038】注) 表中の化合物1および2は、後記実施例で製造した化合物である。被験化合物はエタノール溶液とし、コントロールは溶媒処理群として比較を行った。

【0039】以上の結果、化合物1または2の添加により骨形成マーカーであるALP活性の上昇および骨芽細胞の石灰化促進がみられ、強い骨形成促進活性が観察された。

【0040】

【実施例】以下、参考例および実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの記載によってなんら制限されるものではない。

【0041】参考例1

(4R*, 5S*)-5-(2-ブロモフェニル)-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-シクロペンテン-1-オン

(1) フラン (58.6ml, 806mmol) のTHF (540ml) 溶液に-78℃でn-BuLi (296ml, 739mmol, 2.5M ヘキサン溶液) を滴下した後、-20℃で1.5時間攪拌した。-20℃で2-ブロモベンズアルデヒド (124.4g, 672mmol) のTHF (20ml) 溶液を加え、室温に1時間かけて昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (600ml) を加えた後、酢酸エチル (250ml) で抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、ろ過した。ろ液を減圧下濃縮して化合物 (2-ブロモフェニル) フリルメタノールの粗生成物 (186.7g) を得た。得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

1) で抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、ろ過した。ろ液を減圧下濃縮して化合物 (2-ブロモフェニル) フリルメタノールの粗生成物 (186.7g) のTHF (1680ml) および水 (280ml) 溶液にp-トルエンスルホン酸一水和物 (8.11g, 47.1mmol) を加え、80℃で15時間攪拌した。室温に冷却後、反応液を約半量まで濃縮し、飽和重曹水溶液 (600ml) を加えて中和した後、酢酸エチル (500ml) で抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、ろ過した。ろ液を減圧下濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、再結晶 (酢酸エチル-ヘキサン) して、(4R*, 5S*)-5-(2-ブロモフェニル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテン-1-オン (127.5g) を収率75%で得た。

【0042】前の反応で得られた (2-ブロモフェニル) フリルメタノールの粗生成物 (186.7g) のTHF (1680ml) および水 (280ml) 溶液にp-トルエンスルホン酸一水和物 (8.11g, 47.1mmol) を加え、80℃で15時間攪拌した。室温に冷却後、反応液を約半量まで濃縮し、飽和重曹水溶液 (600ml) を加えて中和した後、酢酸エチル (500ml) で抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、ろ過した。ろ液を減圧下濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、再結晶 (酢酸エチル-ヘキサン) して、(4R*, 5S*)-5-(2-ブロモフェニル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテン-1-オン (127.5g) を収率75%で得た。

【0043】m. p. 92.3-93.0℃ (無色プリズム晶、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 1.68 (br s, 1H), 3.87 (d, J=3.0Hz, 1H), 5.04-5.18 (m, 1H),

6.43 (dd, $J=5.8, 1.4$ Hz, 1H),
7.02-7.38 (m, 4H), 7.53-7.71
(m, 1H)

IR (neat): 3418, 3060, 2900, 1694, 1588, 1568, 1472, 1440, 1344, 1190, 1162, 1108, 1048, 978, 940, 906, 886, 754, 684, 664, 638, 558, 492, 444 cm^{-1}

MS (EI) m/z : 252 (M^+).

【0044】(2) 10°Cで(4R*, 5S*)-5-(2-ブロモフェニル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテン-1-オン(11.16g, 44.1mmol)の塩化メチレン(88.2ml)溶液にtert-ブチルジメチルシリクロリド(9.97g, 66.1mmol)とイミダゾール(4.20g, 61.7mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和重曹水溶液(300ml)を加えた後、ヘキサン(100ml \times 2)で抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下濃縮して得られた粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して標記化合物(13.2g)を収率82%で得た。

【0045】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm; -0.12 (s, 3H), -0.07 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 3.72-3.83 (m, 1H), 5.09-5.16 (m, 1H), 6.33 (dd, $J=5.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.01-7.34 (m, 3H), 7.47 (dd, $J=5.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.53-7.62 (m, 1H)

IR (neat): 2955, 2930, 2886, 2858, 1724, 1591, 1569, 1473, 1441, 1389, 1362, 1255, 1202, 1156, 1117, 1080, 1026, 1008, 986, 940, 839, 779, 752, 671, 637, 559 cm^{-1}

MS (CI) m/z : 366 (MH^+).

【0046】参考例2

(4R*, 5S*)-5-フェニル-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-シクロペンテン-1-オン

参考例1において、2-ブロモベンズアルデヒドの代わりに、ベンズアルデヒドを用い、実質的に参考例1と同様にして標記化合物を得た。

【0047】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm; -0.18 (s, 3H), -0.14 (s, 3H), 0.77 (s, 9H), 3.33 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 4.80-4.84 (m, 1H), 6.21 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 6.94-7.03 (m, 2H), 7.11-7.30 (m,

3H), 7.43 (dd, $J=5.7, 1.5$ Hz, 1H)

IR (neat): 3065, 3032, 2955, 2930, 2886, 2858, 1722, 1605, 1497, 1472, 1464, 1407, 1389, 1362, 1302, 1255, 1200, 1121, 1084, 1046, 1007, 986, 939, 838, 778, 699, 669, 639, 551 cm^{-1}

MS (FAB) m/z : 289 (MH^+).

【0048】実施例1

(4R*, 5R*)-4-ヒドロキシ-4-(4-メトキシ-1-ブチル)-5-[2-(3-メトキシカルボニル-1-プロピル)フェニル]-2-シクロペンテン-1-オン(化合物1)

(1) 0°Cでメチル 3-ブテノエート(1.66g, 16.6mmol)に9-BBN(30.2ml, 15.3mmol, 0.5N THF溶液)を加え、室温で一昼夜攪拌した。反応液に参考例1で得た(4R*, 5S*)-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-5-(2-ブロモフェニル)-2-シクロペンテン-1-オン(4.67g, 12.7mmol), K_3PO_4 (3.24g, 15.3mmol)および[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド・塩化メチレン錯体(311mg, 0.38mmol)を加え3時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(50ml)を加え、ヘキサン(30ml \times 2)で抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下濃縮して得られた粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して化合物(4R*, 5S*)-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-5-[2-(3-メトキシカルボニル-1-プロピル)フェニル]-2-シクロペンテン-1-オン(2.97g)を収率63%で得た。

【0049】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm; -0.14 (s, 3H), -0.05 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 1.10-1.99 (m, 2H), 2.37 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.47-2.82 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.74 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 4.88-4.93 (m, 1H), 6.32 (d, $J=5.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.80-6.87 (m, 1H), 7.10-7.35 (m, 3H), 7.53 (dd, $J=5.8, 2.1$ Hz, 1H)

IR (neat): 3063, 2929, 2858, 1723, 1494, 1471, 1451, 1436, 1413, 1388, 1362, 1329, 1300, 1253, 1199, 1167, 1119, 1074, 1007, 985, 940, 891, 841, 779, 7

54, 674, 638, 557 cm^{-1}

MS (CI) m/z : 389 (MH^+).

【0050】(2) -78℃で4-ブromo-1-メトキシブタン (2.17 g, 13.1 mmol) のエーテル (65 ml) 溶液に t -ブチルリチウム (9.5 ml, 20.1 mmol, 2.13 M のペンタン溶液) を加え、-78℃で1時間攪拌した。-100℃で上記(1)で得た化合物 (3.91 g, 10.1 mmol) のエーテル (10 ml) 溶液を加え、-50℃まで3時間かけて昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 ml) を加え、ヘキサン (50 ml \times 2) で抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、 H_2O を過した。 H_2O を減圧下濃縮して得られた粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して化合物 (3 RS, 4 S*, 5 R*) -3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-1-ブチル)-4-[2-(3-メトキシカルボニル-1-プロピル)フェニル]-5-(t -ブチルジメチルシロキシ)-1-シクロペンテン (1.68 g) を収率35%で得た。

【0051】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ ppm; -0.24 (s, 3H), -0.14 (s, 3H), 0.78 (s, 9H), 1.37-2.14 (m, 9H), 2.26-2.90 (m, 2H), 2.39 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.22-3.50 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 5.04-5.12 (m, 1H), 5.98 (dd, $J=5.7, 1.1$ Hz, 1H), 6.05 (dd, $J=5.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.10-7.46 (m, 4H)

IR (neat): 3467, 3058, 3019, 2952, 2930, 2858, 1741, 1492, 1463, 1437, 1363, 1253, 1118, 1074, 995, 940, 881, 837, 779, 754, 670 cm^{-1}

MS (SIMS) (+KI) m/z : 515 (M K^+).

【0052】(3) 上記(2)で得た化合物 (1.67 g, 3.5 mmol) のTHF (51 ml) 溶液に、室温でテトラブチルアンモニウムフルオリド (1.37 g, 5.3 mmol) を加え、室温で一昼夜攪拌した後、40℃で2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 ml) を加え、酢酸エチル (30 ml \times 2) で抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、 H_2O を過した。 H_2O を減圧下濃縮して得られた粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して化合物 (3 RS, 4 S*, 5 R*) -3-(4-メトキシ-1-ブチル)-4-[2-(3-メトキシ-1-プロピル)フェニル]-3,5-ジヒドロキシ-1-シクロペンテン (850 mg) を収率67%で得た。

【0053】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ ppm; 1.17-2.11 (m, 10H), 2.32-2.96 (m, 2H), 2.40 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.36 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.43 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 5.06-5.14 (m, 1H), 6.02 (dd, $J=5.7, 1.8$ Hz, 1H), 6.17 (dd, $J=5.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.14-7.44 (m, 4H)

IR (neat): 3427, 3056, 2945, 2871, 1733, 1491, 1439, 1368, 1202, 1149, 1114, 1058, 916, 879, 832, 756, 644 cm^{-1}

MS (SIMS) (+KI) m/z : 401 (M K^+).

【0054】(4) 上記(3)で得た化合物 (840 mg, 2.32 mmol) の塩化メチレン (46 ml) 溶液に、室温で二酸化マンガ (8.40 g, 96.6 mmol) を加え、室温で2日間激しく攪拌した。反応混合物を H_2O を過後、 H_2O を減圧下濃縮して得られた粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して標記化合物 (509 mg) を収率61%で得た。

【0055】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm; 1.46-2.08 (m, 9H), 2.41 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.57-2.84 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.40 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.99 (s, 1H), 6.40 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 6.82-6.90 (m, 1H), 7.13-7.30 (m, 3H), 7.63 (d, $J=5.7$ Hz, 1H)

IR (neat): 3436, 2945, 2869, 1734, 1713, 1600, 1493, 1438, 1365, 1337, 1197, 1147, 1116, 879, 796, 755, 701 cm^{-1}

MS (SIMS) m/z : 399 (MK^+).

【0056】実施例2

(4 R*, 5 R*) -4-ヒドロキシ-4-(4-メトキシ-1-ブチル)-5-[2-(4-メトキシ-1-ブチル)フェニル]-2-シクロペンテン-1-オン

(1) 実施例1(1)において、メチル 3-ブテノエートの代わりに1-メトキシ-3-ブテンを用い、実施例1(1)と実質的に同様にして(4 R*, 5 S*) -4-(t -ブチルジメチルシロキシ)-5-[2-(4-メトキシ-1-ブチル)フェニル]-2-シクロペンテン-1-オンを得た。

【0057】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm; -0.13 (s, 3H), -0.05 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.32-1.94 (m, 4H), 2.47-2.77 (m, 2H), 3.

3.2 (s, 3H), 3.38 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.72 (d, J=2.7 Hz, 1H), 4.88-4.94 (m, 1H), 6.32 (dd, J=5.8, 1.2 Hz, 1H), 6.76-6.88 (m, 1H), 7.10-7.24 (m, 3H), 7.52 (dd, J=5.8, 2.0 Hz, 1H)

IR (neat): 3063, 3018, 2929, 2859, 1723, 1595, 1494, 1471, 1452, 1412, 1389, 1362, 1341, 1331, 1302, 1254, 1197, 1168, 1120, 1076, 1007, 985, 940, 888, 842, 815, 780, 752, 675, 638, 559, 518 cm^{-1}

MS (CI) m/z: 375 (MH⁺).

【0058】(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(2)と実質的に同様にして(3S*, 4S*, 5R*)-3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-1-ブチル)-4-[2-(4-メトキシ-1-ブチル)フェニル]-5-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-1-シクロペンテンおよび(3R*, 4S*, 5R*)-3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-1-ブチル)-4-[2-(4-メトキシ-1-ブチル)フェニル]-5-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-1-シクロペンテンを得た。

【0059】(3S*, 4S*, 5R*)-3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-1-ブチル)-4-[2-(4-メトキシ-1-ブチル)フェニル]-5-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-1-シクロペンテン

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm; -0.23 (s, 3H), -0.08 (s, 3H), 0.79 (s, 9H), 1.07-2.07 (m, 11H), 2.45-2.68 (m, 1H), 2.86-3.09 (m, 1H), 3.17-3.51 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.58 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.83-4.91 (m, 1H), 5.93 (dd, J=5.7, 1.8 Hz, 1H), 6.05 (dd, J=5.7, 0.9 Hz, 1H), 7.08-7.23 (m, 4H)
IR (neat): 3436, 3058, 3021, 2931, 2858, 1744, 1711, 1489, 1471, 1462, 1387, 1363, 1254, 1113, 993, 940, 882, 864, 837, 777, 754, 672 cm^{-1}

MS (FAB) (+KI) m/z: 501 (MK⁺).

【0060】(3R*, 4S*, 5R*)-3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-1-ブチル)-4-[2-(4-メトキシ-1-ブチル)フェニル]-5-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-1-シクロペンテン
¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm; -0.23 (s, 3H), -0.15 (s, 3H), 0.

80 (s, 9H), 1.13-1.87 (m, 11H), 2.42-2.87 (m, 2H), 3.18-3.50 (m, 5H), 3.30 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 5.04-5.12 (m, 1H), 5.98 (dd, J=5.7, 1.1 Hz, 1H), 6.05 (dd, J=5.7, 1.6 Hz, 1H), 7.11-7.23 (m, 3H), 7.31-7.43 (m, 1H)

IR (neat): 3437, 3058, 2931, 2858, 1742, 1492, 1472, 1463, 1386, 1362, 1253, 1120, 1075, 995, 940, 882, 837, 777, 754, 669 cm^{-1}

MS (FAB) (+KI) m/z: 501 (MK⁺).

【0061】(3) 上記(2)で得た(3R*, 4S*, 5R*)-3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-1-ブチル)-4-[2-(4-メトキシ-1-ブチル)フェニル]-5-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-1-シクロペンテンを用い、実施例1(3)と実質的に同様にして(3R*, 4S*, 5R*)-3-(4-メトキシ-1-ブチル)-4-[2-(4-メトキシ-1-ブチル)フェニル]-3,5-ジヒドロキシ-1-シクロペンテンを得た。

【0062】¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 1.33-1.92 (m, 12H), 2.46-2.65 (m, 1H), 2.74-2.96 (m, 1H), 3.22-3.50 (m, 5H), 3.36 (s, 6H), 5.03-5.12 (m, 1H), 6.03 (dd, J=5.7, 1.3 Hz, 1H), 6.14 (dd, J=5.7, 1.8 Hz, 1H), 7.16-7.28 (m, 3H), 7.32-7.42 (m, 1H)

IR (neat): 3413, 3056, 2936, 2868, 1490, 1451, 1387, 1117, 1060, 755 cm^{-1}

MS (FAB) (+KI) m/z: 387 (MK⁺).

【0063】(4) 上記(3)で得た化合物を用い、実施例1(4)と実質的に同様にして標記化合物を得た。

【0064】¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 1.44-2.02 (m, 10H), 1.74 (s, 1H), 2.55-2.83 (m, 2H), 3.32 (s, 6H), 3.39 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.40 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.93 (s, 1H), 6.40 (d, J=5.7 Hz, 1H), 6.84 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.12-7.32 (m, 3H), 7.62 (d, J=5.7 Hz, 1H)

IR (neat): 3408, 3061, 2936, 2867, 1714, 1600, 1493, 1461, 1387, 1336, 1192, 1118, 921, 79

4, 754, 700 cm^{-1}

MS (FAB) m/z : 347 (MH^+).

【0065】実施例3

(4R^* , 5R^*) - 4-ヒドロキシ-4-(4-メトキシ-1-ブチル)-5-[2-(4-ヒドロキシ-1-ブチル)フェニル]-2-シクロペンテン-1-オン
(化合物2)

(1) 実施例1 (1) において、メチル 3-ブテノエートの代わりに1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-ブテンを用い、実施例1 (1) と実質的に同様にして(4R^* , 5S^*)-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-5-[2-(4-tert-ブチルジメチルシロキシ-1-ブチル)フェニル]-2-シクロペンテン-1-オンを得た。

【0066】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm; -0.13 (s, 3H), -0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.46-1.75 (m, 4H), 2.35-2.83 (m, 2H), 3.62 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.72 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 4.86-4.93 (m, 1H), 6.32 (dd, $J=5.8, 1.2\text{Hz}$, 1H), 6.77-6.87 (m, 1H), 7.07-7.29 (m, 3H), 7.52 (dd, $J=5.8, 2.1\text{Hz}$, 1H)

IR (neat): 2954, 2930, 2886, 2858, 1723, 1494, 1472, 1388, 1362, 1331, 1255, 1199, 1113, 1077, 1007, 984, 940, 888, 839, 778, 751, 666 cm^{-1}

MS (CI) m/z : 475 (MH^+).

【0067】(2) 上記(1) で得た化合物を用い、実施例1 (2) と実質的に同様にして(3S^* , 4S^* , 5R^*)-3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-1-ブチル)-4-[2-(4-tert-ブチルジメチルシロキシ-1-ブチル)フェニル]-5-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-1-シクロペンテンおよび(3R^* , 4S^* , 5R^*)-3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-1-ブチル)-4-[2-(4-tert-ブチルジメチルシロキシ-1-ブチル)フェニル]-5-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-1-シクロペンテンを得た。

【0068】(3S^* , 4S^* , 5R^*)-3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-1-ブチル)-4-[2-(4-tert-ブチルジメチルシロキシ-1-ブチル)フェニル]-5-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-1-シクロペンテン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm; -0.22 (s, 3H), -0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 6H), 0.79 (s, 9H), 0.89

(s, 9H), 1.02-1.96 (m, 11H), 2.46-2.66 (m, 1H), 2.86-3.06 (m, 1H), 3.12-3.44 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.48-3.74 (m, 2H), 3.57 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 4.78-4.90 (m, 1H), 5.95 (dd, $J=5.8, 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.05 (dd, $J=5.8, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.02-7.30 (m, 4H)
IR (neat): 3431, 3059, 3022, 2930, 2858, 1603, 1472, 1463, 1412, 1388, 1362, 1342, 1301, 1255, 1103, 1006, 994, 940, 837, 776, 752, 672 cm^{-1}

MS (FAB) (+KI) m/z : 601 (MK^+).

【0069】(3R^* , 4S^* , 5R^*)-3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-1-ブチル)-4-[2-(4-tert-ブチルジメチルシロキシ-1-ブチル)フェニル]-5-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-1-シクロペンテン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm; -0.24 (s, 3H), -0.15 (s, 3H), 0.05 (s, 6H), 0.79 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.14-1.88 (m, 11H), 2.43-2.86 (m, 2H), 3.18-3.48 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.50-3.74 (m, 2H), 5.00-5.12 (m, 1H), 5.97 (dd, $J=5.7, 1.1\text{Hz}$, 1H), 6.05 (dd, $J=5.7, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.08-7.24 (m, 3H), 7.32-7.42 (m, 1H)

IR (neat): 3430, 3059, 3023, 2930, 2889, 2858, 1602, 1490, 1472, 1463, 1387, 1362, 1255, 1186, 1103, 1076, 995, 940, 883, 837, 776, 753, 666 cm^{-1}

MS (FAB) (+KI) m/z : 601 (MK^+).

【0070】(3) 上記(2) で得た(3R^* , 4S^* , 5R^*)-3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-1-ブチル)-4-[2-(4-tert-ブチルジメチルシロキシ-1-ブチル)フェニル]-5-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-1-シクロペンテンを用い、実施例1 (3) と実質的に同様にして(3R^* , 4S^* , 5R^*)-3, 5-ジヒドロキシ-3-(4-メトキシ-1-ブチル)-4-[2-(4-ヒドロキシ-1-ブチル)フェニル]-1-シクロペンテンを得た。

【0071】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm; 1.15-2.05 (m, 13H), 2.45-2.64 (m, 1H), 2.73-2.94 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.33-3.43 (m, 3H), 3.54-3.74 (m, 2H), 5.

01-5.10 (m, 1H), 6.00 (dd, J=5.7, 1.2 Hz, 1H), 6.11 (dd, J=5.7, 1.8 Hz, 1H), 7.16-7.40 (m, 4H)

IR (neat): 3401, 3057, 3020, 2932, 2872, 1729, 1633, 1601, 1581, 1490, 1456, 1385, 1276, 1188, 1119, 1071, 832, 753, 705, 644 cm^{-1} .

【0072】(4) 上記(3)で得た化合物を用い、実施例1(4)と実質的に同様にして標記化合物を得た。

【0073】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm; 1.18-2.06 (m, 12H), 2.54-2.87 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.35-3.47 (m, 2H), 3.61-3.72 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 6.40 (d, J=5.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.13-7.33 (m, 3H), 7.61 (d, J=5.8 Hz, 1H)

IR (neat): 3399, 3059, 3024, 2937, 2867, 1713, 1600, 1493, 1455, 1385, 1337, 1192, 1114, 1070, 918, 795, 754, 701, 592 cm^{-1}

MS (FAB) (+KI) m/z : 371 (MK^+).

【0074】実施例4

(4R*, 5R*)-4-ヒドロキシ-4-(4-メトキシ-1-ブチル)-5-フェニル-2-シクロペンテン-1-オン

(1) 実施例1(2)において、(4R*, 5S*)-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-5-[2-(3-メトキシカルボニル-1-プロピル)フェニル]-2-シクロペンテン-1-オンの代わりに参考例2で得た(4R*, 5S*)-5-フェニル-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-シクロペンテン-1-オンを用い、実施例1(2)と実質的に同様にして(3R*, 4S*, 5R*)-3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-1-ブチル)-4-フェニル-5-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-1-シクロペンテンを得た。

【0075】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm; -0.24 (s, 3H), -0.14 (s, 3H), 0.77 (s, 9H), 1.13-1.66 (m, 7H), 2.99 (d, J=5.9 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.36 (t, J=6.2 Hz, 1H), 5.11-5.18 (m, 1H), 5.94 (dd, J=5.9, 1.4 Hz, 1H), 6.03 (dd, J=5.9, 1.6 Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H)

IR (neat): 3436, 3060, 3030, 2

929, 2858, 1945, 1746, 1706, 1603, 1496, 1472, 1462, 1388, 1362, 1347, 1252, 1188, 1119, 995, 940, 883, 865, 837, 775, 744, 702, 670, 523 cm^{-1}

MS (FAB) (+KI) m/z : 415 (MK^+).

【0076】(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして(3R*, 4S*, 5R*)-3, 5-ジヒドロキシ-3-(4-メトキシ-1-ブチル)-4-フェニル-1-シクロペンテンを得た。

【0077】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm; 1.09-1.69 (m, 7H), 1.88-1.97 (br, 1H), 3.01 (d, J=6.1 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.37 (t, J=6.1 Hz, 2H), 5.19-5.26 (m, 1H), 5.98 (dd, J=5.8, 1.5 Hz, 1H), 6.12 (dd, J=5.8, 1.7 Hz, 1H), 7.23-7.41 (m, 5H)

IR (neat): 3392, 3058, 3029, 2937, 2867, 1602, 1496, 1454, 1391, 1334, 1188, 1111, 1062, 970, 917, 831, 775, 743, 704, 650, 529 cm^{-1}

MS (FAB) (+KI) m/z : 301 (MK^+).

【0078】(3) 上記(2)で得た化合物を用い、実施例1(4)と実質的に同様にして標記化合物を得た。

【0079】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm; 1.48-1.70 (m, 5H), 1.76-1.94 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.40 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.65 (s, 1H), 6.37 (d, J=5.8 Hz, 2H), 7.06-7.12 (m, 2H), 7.28-7.41 (m, 5H), 7.59 (d, J=5.8 Hz, 1H)

IR (neat): 3416, 3030, 2936, 2867, 1713, 1601, 1498, 1454, 1390, 1338, 1191, 1115, 918, 798, 746, 703 cm^{-1}

MS (FAB) (+KI) m/z : 299 (MK^+).

【0080】実施例5

(4R*, 5R*)-4-ヒドロキシ-4-(4-フェノキシ-1-ブチル)-5-[2-(3-メトキシカルボニル-1-プロピル)フェニル]-2-シクロペンテン-1-オン

(1) 実施例1(2)において、4-ブプロモ-1-メトキシブタンの代わりに4-ブプロモ-1-フェノキシブタンを用い、実施例1(2)と実質的に同様にして(3R*, 4S*, 5R*)-3-ヒドロキシ-3-(4-フェノキシ-1-ブチル)-4-[2-(3-メトキシカルボニル-1-プロピル)フェニル]-5-(tert-

ブチルジメチルシロキシ)-1-シクロペンテンを得た。

【0081】¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; -0.24 (s, 3H), -0.14 (s, 3H), 0.78 (s, 9H), 1.16-2.18 (m, 9H), 2.37 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.51-2.65 (m, 1H), 2.73-2.88 (m, 1H), 3.38 (d, J=5.6Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.95 (d, J=6.3Hz, 2H), 5.05-5.12 (m, 1H), 5.99 (dd, J=5.8, 1.2Hz, 1H), 6.06 (dd, J=5.8, 1.6Hz, 1H), 6.80-6.96 (m, 3H), 7.11-7.44 (m, 6H)

IR (neat): 3468, 3059, 3027, 2930, 2857, 1739, 1601, 1587, 1496, 1472, 1436, 1412, 1363, 1340, 1301, 1249, 1173, 1151, 1107, 1076, 994, 941, 881, 838, 778, 754, 693, 669, 578, 512 cm⁻¹

MS (FAB) (+KI) m/z: 577 (MK⁺)。

【0082】(2)上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして(3R*, 4S*, 5R*)-3-(4-フェノキシ-1-ブチル)-4-[2-(3-メトキシカルボニル-1-プロピル)フェニル]-3, 5-ジヒドロキシ-1-シクロペンテンを得た。

【0083】¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 1.43-2.08 (m, 9H), 2.39 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.48-2.63 (m, 1H), 2.71 (d, J=5.6Hz, 1H), 3.45 (d, J=5.3Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.95 (t, J=6.3Hz, 1H), 5.06-5.14 (m, 1H), 6.04 (dd, J=5.8, 1.3Hz, 1H), 6.18 (dd, J=5.8, 1.7Hz, 1H), 6.81-7.00 (m, 3H), 7.15-7.42 (m, 6H)。

【0084】(3)上記(2)で得た化合物を用い、実施例1(4)と実質的に同様にして標記化合物を得た。

【0085】¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 1.50-2.09 (m, 8H), 1.77 (s, 1H), 2.39 (t, J=6.8Hz, 1H), 2.55-2.88 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 4.00 (t, J=6.4Hz, 2H), 4.02 (s, 1H), 6.41 (d, J=5.8Hz, 1H), 6.82-7.00 (m, 4H), 7.13-7.35 (m, 5H), 7.65 (d, J=5.8Hz, 1H)

IR (neat): 3468, 3062, 3027, 2

948, 2872, 1943, 1714, 1600, 1587, 1495, 1471, 1436, 1417, 1368, 1337, 1293, 1245, 1174, 1149, 1081, 1034, 952, 884, 838, 757, 694, 645, 587, 514 cm⁻¹
MS (FAB) m/z: 423 (MH⁺)。

【0086】実施例6

_(4R*, 5R*)-4-ヒドロキシ-4-(4-フェノキシ-1-ブチル)-5-[2-(4-メトキシ-1-ブチル)フェニル]-2-シクロペンテン-1-オン。

(1)実施例1(2)において、(4R*, 5S*)-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-5-[2-(3-メトキシカルボニル-1-プロピル)フェニル]-2-シクロペンテン-1-オンの代わりに実施例2(1)で得た(4R*, 5S*)-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-5-[2-(4-メトキシ-1-ブチル)フェニル]-2-シクロペンテン-1-オンを、4-ブロモ-1-メトキシブタンの代わりに4-ブロモ-1-フェノキシブタンを用い、実施例1(2)と実質的に同様にして(3S*, 4S*, 5R*)-3-ヒドロキシ-3-(4-フェノキシ-1-ブチル)-4-[2-(4-メトキシ-1-ブチル)フェニル]-5-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-1-シクロペンテンおよび(3R*, 4S*, 5R*)-3-ヒドロキシ-3-(4-フェノキシ-1-ブチル)-4-[2-(4-メトキシ-1-ブチル)フェニル]-5-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-1-シクロペンテンを得た。

【0087】_(3S*, 4S*, 5R*)-3-ヒドロキシ-3-(4-フェノキシ-1-ブチル)-4-[2-(4-メトキシ-1-ブチル)フェニル]-5-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-1-シクロペンテン。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; -0.22 (s, 3H), -0.07 (s, 3H), 0.80 (s, 9H), 1.18-1.82 (m, 10H), 2.26 (s, 1H), 2.51-2.67 (m, 1H), 2.89-3.02 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.35-3.47 (m, 2H), 3.58 (d, J=5.4Hz, 1H), 3.82 (t, J=6.3Hz, 2H), 4.85-4.90 (m, 1H), 5.95 (dd, J=5.7, 1.7Hz, 1H), 6.05 (dd, J=5.7, 0.8Hz, 1H), 6.79-6.95 (m, 3H), 7.10-7.30 (m, 6H)

IR (neat): 3436, 3059, 2930, 2858, 1601, 1587, 1497, 1472, 1388, 1363, 1301, 1248, 1172, 1107, 1080, 1036, 993, 941, 882, 864, 837, 778, 753, 692, 672, 512 cm⁻¹

MS (FAB) (+KI) m/z : 563 (MK⁺).

【0088】(3R*, 4S*, 5R*)-3-ヒドロキシ-3-(4-フェノキシ-1-ブチル)-4-[2-(4-メトキシ-1-ブチル)フェニル]-5-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-1-シクロペンテン
¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; -0.23 (s, 3H), -0.14 (s, 3H), 0.79 (s, 9H), 1.35-1.95 (m, 11H), 2.49-2.83 (m, 2H), 3.30-3.45 (m, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.91 (s, 1H), 3.95 (t, J=6.3Hz, 2H), 5.05-5.12 (m, 1H), 5.99 (d, J=5.8, 1.1Hz, 1H), 6.06 (d, J=5.8, 1.6Hz, 1H), 6.83-6.97 (m, 3H), 7.17-7.41 (m, 6H)
 IR (neat): 3436, 3059, 2928, 2858, 1601, 1587, 1497, 1471, 1411, 1388, 1362, 1341, 1300, 1247, 1172, 1119, 1077, 1007, 940, 882, 837, 778, 753, 692 cm⁻¹

MS (FAB) (+KI) m/z : 563 (MK⁺).

【0089】(2)上記(1)で得た(3R*, 4S*, 5R*)-3-ヒドロキシ-3-(4-フェノキシ-1-ブチル)-4-[2-(4-メトキシ-1-ブチル)フェニル]-5-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-1-シクロペンテンを用い、実施例1(3)と実質的に同様にして(3R*, 4S*, 5R*)-3-(4-フェノキシ-1-ブチル)-4-[2-(4-メトキシ-1-ブチル)フェニル]-3, 5-ジヒドロキシ-1-シクロペンテンを得た。

【0090】¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 1.51-1.86 (m, 11H), 2.35 (d, J=6.3Hz, 1H), 2.48-2.63 (m, 1H), 2.77-2.92 (m, 1H), 3.25-3.46 (m, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.95 (t, J=6.2Hz, 2H), 5.04-5.12 (m, 1H), 6.04 (dd, J=5.8, 1.2Hz, 1H), 6.15 (dd, J=5.8, 1.8Hz, 1H), 6.83-6.98 (m, 3H), 7.18-7.40 (m, 6H)。

【0091】(3)上記(2)で得た化合物を用い、実施例1(4)と実質的に同様にして標記化合物を得た。

【0092】¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 1.52-2.07 (m, 10H), 1.72 (s, 1H), 2.58-2.81 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.38 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.99 (t, J=6.2Hz, 1H), 6.41 (t, J=5.8Hz, 2H), 6.81-6.98 (m, 4H), 7.1

3-7.34 (m, 5H), 7.65 (d, J=5.8Hz, 1H)

IR (neat): 3436, 3062, 3027, 2943, 2871, 1713, 1600, 1587, 1495, 1472, 1390, 1336, 1293, 1245, 1173, 1117, 1082, 1032, 948, 885, 838, 801, 755, 693, 644, 587, 513 cm⁻¹

MS (FAB) m/z : 409 (MH⁺).

【0093】実施例7

(4R*, 5R*)-4-ヒドロキシ-4-(4-フェノキシ-1-ブチル)-5-[2-(4-ヒドロキシ-1-ブチル)フェニル]-2-シクロペンテン-1-オン
 (1)実施例1(2)において、(4R*, 5S*)-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-5-[2-(3-メトキシカルボニル-1-プロピル)フェニル]-2-シクロペンテン-1-オンの代わりに実施例3(1)で得た(4R*, 5S*)-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-5-[2-(4-tert-ブトキシ-1-ブチル)フェニル]-2-シクロペンテン-1-オンを、4-ブromo-1-メトキシブタンの代わりに4-ブromo-1-フェノキシブタンを用い、実施例1(2)と実質的に同様にして(3RS, 4S*, 5R*)-3-ヒドロキシ-3-(4-フェノキシ-1-ブチル)-4-[2-(4-tert-ブチルジメチルシロキシ-1-ブチル)フェニル]-5-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-1-シクロペンテンを得た。

【0094】¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm; -0.24, -0.21, -0.15, -0.07 and 0.05 (5s, 12H), 0.75 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.16-2.06 (m, 11H), 2.44-2.85 (m, 2H), 3.37-3.67 (m, 3H), 3.76-3.98 (m, 2H), 4.83-5.10 (m, 1H), 5.93-6.08 (m, 2H), 6.76-7.41 (m, 9H)

IR (neat): 3436, 3060, 2931, 1923, 1728, 1602, 1588, 1497, 1472, 1387, 1362, 1301, 1250, 1172, 1104, 1006, 940, 882, 837, 777, 753, 692, 667, 578, 511 cm⁻¹

MS (FAB) (+KI) m/z : 663 (MK⁺).

【0095】(2)上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして(3R*, 4S*, 5R*)-3-(4-フェノキシブチル)-4-[2-(4-ヒドロキシ-1-ブチル)フェニル]-3, 5-ジヒドロキシ-1-シクロペンテンを得た。

【0096】¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz)

δ ppm; 1.20-1.88 (m, 12H), 2.26 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 2.51-2.63 (m, 1H), 2.80-2.92 (m, 1H), 3.43 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 3.54-3.74 (m, 2H), 3.97 (t, $J=6.2$ Hz, 1H), 5.07-5.14 (m, 1H), 6.05 (dd, $J=5.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.15 (dd, $J=5.8, 1.9$ Hz, 1H), 6.84-6.98 (m, 3H), 7.20-7.39 (m, 6H)
IR (neat): 3368, 3059, 2939, 2871, 1724, 1601, 1587, 1496, 1472, 1392, 1302, 1246, 1173, 1104, 1060, 1034, 755, 693, 512 cm^{-1}

(3) 上記(2)で得た化合物を用い、実施例1(4)と実質的に同様にして標記化合物を得た。

【0097】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm; 1.38-2.10 (m, 12H), 2.55-2.86 (m, 2H), 3.60 (t, $J=6.2$ Hz, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.99 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 6.41 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 6.74-7.00 (m, 4H), 7.12-7.36 (m, 5H), 7.64 (d, $J=5.8$ Hz, 1H)

IR (neat): 3403, 3062, 2939, 2869, 1708, 1600, 1587, 1495, 1472, 1392, 1337, 1293, 1246, 1174, 1152, 1067, 1032, 951, 883, 795, 756, 694, 587, 514 cm^{-1}
MS (FAB) (+KI) m/z : 433 (MK^+).

【0098】実施例8

(4R^* , 5R^*)-4-ヒドロキシ-4-(4-フェノキシ-1-ブチル)-5-フェニル-2-シクロペンテン-1-オン

(1) 実施例1(2)において、(4R^* , 5S^*)-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-5-[2-(3-メトキシカルボニル-1-プロピル)フェニル]-2-シクロペンテン-1-オンの代わりに参考例2で得た(4R^* , 5S^*)-5-フェニル-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-シクロペンテン-1-オンを用い、4-ブロモ-1-メトキシブタンの代わりに4-ブロモ-1-フェノキシブタンを用い、実施例1(2)と実質的に同様にして(3R^* , 4S^* , 5R^*)-3-ヒドロキシ-3-(4-フェノキシ-1-ブチル)-4-フェニル-5-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-1-シクロペンテンを得た。

【0099】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm; -0.23 (s, 3H), -0.13 (s, 3H), 0.77 (s, 9H), 1.42-1.87 (m, 7H), 3.00 (d, $J=5.7$ Hz, 1

H), 3.95 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 5.16 (dd, $J=5.9$ Hz, 1H), 5.92-6.07 (m, 2H), 6.77-6.98 (m, 4H), 7.16-7.47 (m, 6H)

IR (neat): 3436, 3060, 3030, 2952, 2930, 2857, 1754, 1709, 1601, 1587, 1497, 1472, 1388, 1362, 1301, 1248, 1172, 1113, 1080, 1034, 993, 940, 883, 866, 837, 778, 754, 693, 512 cm^{-1}

MS (FAB) (+KI) m/z : 477 (MK^+).

【0100】(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして(3S^* , 4S^* , 5R^*)-3, 5-ジヒドロキシ-3-(4-フェノキシ-1-ブチル)-4-フェニル-1-シクロペンテンおよび(3R^* , 4S^* , 5R^*)-3, 5-ジヒドロキシ-3-(4-フェノキシ-1-ブチル)-4-フェニル-1-シクロペンテンを得た。

【0101】(3S^* , 4S^* , 5R^*)-3, 5-ジヒドロキシ-3-(4-メトキシ-1-ブチル)-4-フェニル-1-シクロペンテン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm; 1.10-2.08 (m, 8H), 3.22 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 3.80 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 4.99-5.08 (m, 1H), 5.99-6.16 (m, 2H), 6.78-6.95 (m, 3H), 7.21-7.38 (m, 7H)

IR (neat): 3338, 3060, 3030, 2950, 2871, 1600, 1587, 1498, 1470, 1455, 1387, 1339, 1302, 1245, 1173, 1103, 1081, 1069, 1035, 1005, 970, 944, 882, 819, 759, 693, 652 cm^{-1}

MS (FAB) (+KI) m/z : 363 (MK^+).

【0102】(3R^* , 4S^* , 5R^*)-3, 5-ジヒドロキシ-3-(4-メトキシ-1-ブチル)-4-フェニル-1-シクロペンテン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm; 1.08-2.22 (m, 8H), 3.02 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 3.96 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 5.16-5.28 (m, 1H), 5.98 (dd, $J=5.7, 1.4$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J=5.7, 1.7$ Hz, 1H), 6.75-7.00 (m, 3H), 7.18-7.40 (m, 7H)

IR (neat): 3369, 3058, 2943, 2870, 1600, 1586, 1496, 1473, 1454, 1391, 1301, 1246, 1173, 1105, 1080, 1033, 982, 882, 773, 755, 693, 513 cm^{-1}

MS (FAB) (+KI) m/z : 363 (MK⁺)。
 【0103】(3) 上記(2)で得た(3R^{*}, 4S^{*}, 5R^{*})-3, 5-ジヒドロキシ-3-(4-メトキシ-1-ブチル)-4-フェニル-1-シクロペンテンを用い、実施例1(4)と実質的に同様にして標記化合物を得た。

【0104】¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ ppm: 1.55 (br s, 1H), 1.62-1.75 (m, 2H), 1.80-1.97 (m, 4H), 3.66 (s, 1H), 3.99 (t, J=6.2Hz, 2H), 6.37 (d, J=5.9Hz, 1

H), 6.86-6.97 (m, 3H), 7.06-7.12 (m, 2H), 7.23-7.40 (m, 5H), 7.60 (d, J=5.9Hz, 1H)

IR (neat): 3441, 3062, 3030, 2943, 2870, 1713, 1600, 1587, 1497, 1473, 1454, 1391, 1338, 1293, 1246, 1173, 1081, 1034, 883, 798, 756, 695, 601, 514, 487 cm⁻¹

MS (FAB) (+KI) m/z : 361 (MK⁺)。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁶
 C07C 69/738
 323/22
 323/52

識別記号

F I
 C07C 69/738 Z
 323/22
 323/52